

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Pedro Alberto Teixeira Silva Santos

Síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1): a propósito de um caso

Junho de 2012

Pedro Alberto Teixeira Silva Santos

Síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1): a propósito de um caso

Mestrado Integrado em Medicina

Unidade Curricular Dissertação/Projecto/ Relatório de Estágio

Trabalho efectuado sob a orientação da
Dr^a Isabel Margarida Moura Mesquita

Junho de 2012

*À Isabel, por toda a paciência e
dedicação, e a todos os outros
que permitiram e contribuíram
para a realização deste trabalho.*

Resumo

O síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) é uma doença génica rara, causada por mutações no gene que codifica a MENina, situ no cromossoma 11, de transmissão autossómica dominante e cujas manifestações principais são o hiperparatiroidismo primário, os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos e os da hipófise anterior. Para além destes, podem ocorrer diferentes combinações de mais 20 outros tumores, endócrinos ou não. Na maioria dos casos são benignos, mas de elevado risco de recorrência da doença após tratamento.

Reportamos um caso de uma família com MEN1, na qual ocorreram quer as manifestações principais e mais comuns como algumas mais raras, como mote à revisão do diagnóstico, rastreio de assintomáticos, tratamento e prognóstico, nos quais se salienta a importância do diagnóstico precoce para uma gestão mais eficaz da doença causando menos sofrimento ao doente.

Palavras-chave: Síndrome da neoplasia endócrina múltipla, Hiperparatiroidismo primário, prolactinoma, neuroendócrino, MENina, diagnóstico genético, rastreio

Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a rare genic disease, caused by mutations on MEN1 coding gene, located on chromosome 11, with an autosomal dominant pattern of inheritance. The cardinal manifestations are the primary hyperparathyroidism (HPT), the gastroenteropancreatic neuroendocrine and the anterior pituitary tumours. Either can occur different associations of more than 20 other tumours, endocrine or non-endocrine. In the most of cases the tumours are benign, although with an important risk of recurrence post-treatment.

Reporting this familial case, with the most frequent manifestations and some rare ones, was a move for reviewing the diagnosis, asymptomatic screening, treatment and prognosis of this condition, highlighting the importance of the manifestations' early diagnosis for a disease's efficient management with the minor patient distress.

Keywords: Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1), primary hyperparathyroidism, prolactinoma, neuroendocrine, MEN1, genetic counseling, screening

Sumário

Introdução.....	2
Exposição do Caso.....	3
Patofisiologia da doença.....	7
Diagnóstico e Rastreio.....	8
Hiperparatiroidismo Primário.....	10
Tumores neuroendócrinos bem diferenciados do trato gastroenteropancreático	12
Adenomas da hipófise anterior	15
Tumores carcinoides.....	17
Tumores adrenais.....	18
Outros tumores não endócrinos.....	19
Discussão do caso e considerações finais.....	20
Referências Bibliográficas	21

Introdução

O Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN1), é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene MEN1, localizado no cromossoma 11.

É uma patologia rara, com uma prevalência de aproximadamente 1:30 000 e que se define pelo desenvolvimento mais comumente de tumores das paratiroides, gastroenteropancreáticos e da hipófise anterior. Podem ocorrer também combinações entre mais de 20 tumores, endócrinos e não endócrinos.

Na maioria dos casos estes tumores são benignos podendo, contudo, os gastrinomas e os tumores com origem embrionária no intestino anterior ter uma evolução maligna.

Para se fazer o diagnóstico, é necessário a presença de pelo menos dois dos três tumores endócrinos principais ou, apenas um deles se existir um familiar em primeiro grau com o diagnóstico confirmado. (Falcetti, 2008) (Pieterman, 2011)

Porque a patologia é rara, existem implicações importantes na qualidade de vida dos doentes, desde a dificuldade em estabelecer o diagnóstico até à gestão da doença pois envolve enormes recursos institucionais, logísticos e, consequentemente económicos. Por tudo isto consideramos importante reportar este caso familiar de MEN1 diagnosticado e orientado na nossa instituição e aproveitar a sua exposição para rever o diagnóstico, o rastreio de familiares e a gestão da doença nas suas várias vertentes.

Exposição do Caso

Mulher com 29 anos que, em 2004, iniciou um quadro de episódios repetidos de perda de consciência, associados a tremores e a diaforese, sem vômitos, perda de controlo dos esfíncteres, mioclonia ou aumento do tônus muscular. Recorre em primeira instância ao médico assistente, que interpreta a sintomatologia como quadro de ansiedade/depressão. É medicada com um antidepressivo e uma benzodiazepina. O quadro persiste, motivando várias admissões no serviço de urgência (SU), nas quais apresentava hipoglicemias graves (30-40 mg/dl) e que resolvia com a administração de soro glicosado ou glicose hipertónica.

Em dezembro de 2005, é admitida no SU em coma. Foi internada para estudo. Apresentava, de relevo, uma glicemia 29 mg/dl, Cortisol normal, restante estudo bioquímico básico sem alterações. Do estudo imagiológico, a tomografia computadorizada (TC) craneo-encefálica não apresentava alterações e na TC abdominal é encontrada uma lesão tumoral pancreática caudal, de contornos regulares, com aproximadamente 6,5cm de maior diâmetro, heterogénea e com captação precoce de contraste sobretudo à periferia (fig.1).

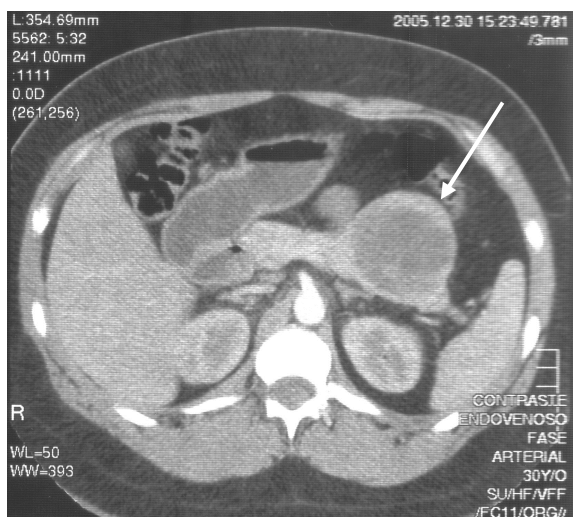


FIGURA 1 - TC DA DOENTE PIVOT. Assinalada lesão pancreática, de contornos regulares, heterogénea com aproximadamente 6,5 cm de maior diâmetro

Dado o contexto clínico, é levantada a hipótese diagnóstica de insulinoma, pelo que se doseou a insulina (119,0µU/ml (6,0-35,0)) e o peptídeo C (PepC) (8,4 ng/ml (0,9-4,0)). Confirmando-se o diagnóstico, a doente é proposta para pancreatectomia corpo-caudal com esplenectomia, que é levada a cabo em janeiro de 2006. O pós-operatório decorreu sem intercorrências e os doseamentos de glicemia e insulina normalizaram no pós-operatório precoce.

No exame anatomopatológico da peça cirúrgica observaram-se várias lesões nodulares medindo entre 4,4cm e 0,2 cm, com histologia compatível com carcinoma neuro-endócrino (CAM 5.2 +, AE1/AE3 +, Cromogranina +, Sinaptofisina +, NSE +). A margem mais curta é de 0,1cm. Um dos 5 gânglios isolados estava metastizado bem como outra adenopatia do tronco celíaco considerada suspeita intraoperatoriamente (pT2N1M0).

Em consulta de seguimento, 6 meses depois de operada, é detetado um Hiperparatiroidismo primário (HPTP). Os valores de Paratormona (PTH) eram de 147pg/ml (10-65) e de Cálcio total de 2,70 mmol/l (2,20-2,70). Foi pedida uma ecografia cervical e uma cintigrafia com sestamibi, mostrando dois nódulos, um de 11mm na face posterior do lobo direito da tiroide e outro de 16mm na face posterior do lobo esquerdo, este último sendo ativo na cintigrafia, compatíveis com adenomas das paratiroides.

Confirmando-se assim o diagnóstico de HPTP, a doente é proposta para paratiroidectomia subtotal (3+3/4). O exame anatomopatológico da peça operatória confirmou o diagnóstico de adenomas paratiroides.

A esta altura assumiu-se o diagnóstico de Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN1).

Dado o carácter genético desta doença e sua possível hereditariedade, em maio de 2007 inicia-se o estudo da família direta (fig.2), com o doseamento de cálcio, glicose em jejum e prolactina. Deste estudo, o pai e uma das irmãs apresentaram hiperprolactinemia concomitantemente a hipercalcemia e hipercalcemia, respetivamente.

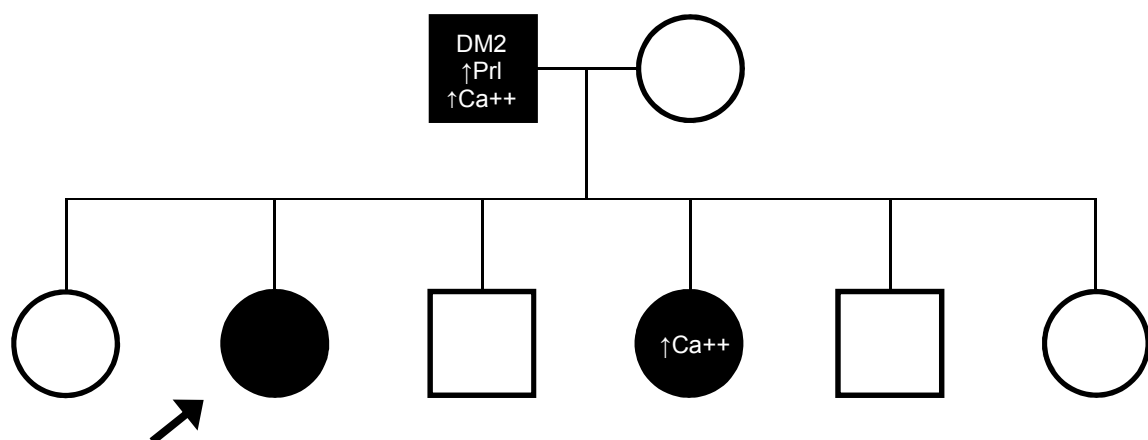


FIGURA 2 - PEDIGREE DA FAMÍLIA DIRETA DA FAMÍLIA E RESULTADOS DO RASTREIO

O pai, à data com 50 anos, tinha *diabetes mellitus* tipo 2 diagnosticada há 1 ano e história de nefrolitíase há 5.

Realiza uma ressonância magnética (RMN) crâneo-encefálica, evidenciando na hipófise anterior, uma formação nodular com 1 cm de maior diâmetro, hiperintensa em T1 e hipointensa em T2, com expansão para o seio cavernoso que, associado à hiperprolactinemia, configura-se num adenoma da hipófise. É medicado com bromocriptina a 2,5mg/dia.

Faz o doseamento de PTH e realiza também uma ecografia cervical e cintigrafia com Sestamibi verificando-se níveis de PTH elevados e captação preferencial na paratiroide superior esquerda.

Em investigação complementar da diabetes e em possível envolvimento pancreático do MEN1, é pedido o doseamento de insulina, péptido C, glucagon, somatostatina C e gastrina, dos quais apenas o glucagon e a cromogranina A se apresentavam alterados, estando aumentados (428,73 pg/ml (25-250) e 112,6 ng/ml (0-100) respetivamente). Para esclarecimento destas alterações, faz TC abdominal, onde se objetivam 3 lesões nodulares, uma na cabeça com 19mm e captação heterogénea de contraste, outra de 12mm com captação em anel no corpo e ainda outra de 9 mm, na cauda, hipercaptante. Ao Octreoscan verifica-se uma hiperfixação entre o lobo esquerdo do fígado e o cólon transversal, traduzindo assim tumores neuro-endócrinos.

Em consulta multidisciplinar, considera-se prioritária a paratireoidectomia sub-total (3 +3/4) em detrimento da intervenção pancreática, já que é considerado que o doente não apresenta condições socio-culturais para suportar uma diabetes insulínica dependente como consequência de uma pancreatectomia total, ficando os nódulos pancreáticos em vigilância clínico-imagiológica.

Apesar de uma inicial recusa ao tratamento cirúrgico cervical, o procedimento acaba por se realizar com a normalização da calcemia no pós-operatório precoce. Da histologia da peça cirúrgica, confirma-se o diagnóstico de adenoma e hiperplasia paratiroideus.

A irmã, com 31 anos na altura do rastreio, apresentava uma hipercalcemia. Pede-se o doseamento da PTH, insulina, péptido C e glucagon, estando todos aumentados. Da investigação cervical, observa-se na ecografia um nódulo na hemitiróide direita com 28,6x23,7mm insinuando-se para o mediastino superior e outro com 22,5x11,5mm na hemitiróide esquerda. A cintigrafia com sestamibi confirma os achados da ecografia. Foi colocada a indicação cirúrgica, a realizar após o estudo abdominal. Entretanto a

doente faz uma fratura patológica da tíbia direita, com necessidade de correção cirúrgica da lesão o que acabou por atrasar a investigação.

Tendo em conta os doseamentos das hormonas pancreáticas, faz TC abdominal para despiste de lesões neste órgão. Este apresenta 3 lesões expansivas, duas na cauda de 26 e 14mm e outra no corpo com 16mm, imagiologicamente compatíveis com neoplasias endócrinas. Apresenta também uma lesão hepática focal de 20mm de maior diâmetro no segmento VII, sugestiva de doença secundária à pancreática. Pedese uma tomografia por emissão de positrões (PET) que não mostra hipermetabolismo a nível abdominal, suportando o diagnóstico de tumores neuro-endócrinos com baixo índice proliferativo. Este diagnóstico é confirmado pelos dois focos ativos no pâncreas observados no octreoscan.

Em consulta multidisciplinar, tal como o pai, considera-se que não tem condições para uma pancreatectomia total, ficando em vigilância clínico-imagiológica.

É submetida em março de 2009 a uma paratiroidectomia subtotal (3+3/4), com histologia de hiperplasia das paratiroides, com normalização da calcemia no pós-operatório precoce.

A um ano de seguimento, é-lhe detetada novamente uma hipercalcemia e um foco de fixação ao nível do polo superior direito da tiroide na cintigrafia com sestamibi, confirmando-se a recidiva do HPTP. Em consulta de grupo multidisciplinar, é decidido manter a doente em terapia conservadora com bifosfonatos e hidratação oral abundante.

O resultado do estudo genético do gene MEN1, evidencia a mutação *nonsense* no codão 463 do exão 10 deste gene, compatível com o diagnóstico familiar de MEN1.

Patofisiologia da doença

O MEN 1 desenvolve-se pela expressão de mutações no gene com a mesma designação, *situ* no cromossoma 11q12-13. Este é um gene supressor de tumor que perde a sua expressão quando ambos os alelos são inativados, iniciando-se assim a cascata da carcinogénese. Codifica uma proteína de 610 aminoácidos, a MENina, um dos domínios do complexo da histona metiltransferase. Este complexo se disfuncionante, leva inicialmente à proliferação difusa do tecido endócrino afetado com envolvimento bilateral nos órgãos pares e crescimento multifocal. (Larsson, 1988) (Lemmens, 1997) (Falcetti, 2008)

Estão já documentadas mais de 450 mutações neste gene associadas à doença, sendo esta de transmissão autossómica dominante, com penetrância que atinge os 100% com a idade. (Lemos, 2008) (Falcetti, 2008) A mesma mutação na família não implica que o fenótipo expresso nos diferentes indivíduos seja o mesmo. (Marx, et al., 2005)

Recentemente foi documentado que mutações em 4 genes que codificam inibidores da cinase ciclino-dependentes – CDKN1B (p27, kip1), CDKN1A (p21, Cip1, Waf1), CDKN2B (p15, CDK4I) e CDKN2C (p18, INK4C) – e o gene que codifica a proteína de interação com o recetor dos grupos aril-hidrogenocarbonados podem ser causa desta patologia. (Thakker, 2009) (Agarwal, 2009) (Vierimaa, 2006)

Diagnóstico e Rastreio

O diagnóstico de MEN1 e das suas múltiplas manifestações, dada a elevada morbimortalidade que este acarreta, pretende-se que seja o mais precoce possível. Pode ser feito de duas formas: clínico ou genético.

Clínico: Assume-se que um doente tem o diagnóstico quando apresenta pelo menos dois dos três tumores principais relacionados com a patologia (HPTP, tumores neuroendócrinos duodenopancreáticos, tumores da hipófise anterior) ou apenas um destes se houver um familiar em 1º grau já diagnosticado. (Brandi, 2001)

Genético: Um teste genético positivo também é diagnóstico, revestindo-se de particular interesse em casos de MEN 1 familiar assintomáticos com rastreio inicial negativo (normocalcemia, normoprolactinemia e normoglicemia em jejum), permitindo o diagnóstico e início de seguimento precoces. (Falcetti, 2010)

Este teste também está indicado nos casos suspeitos e de apresentação atípica, em doentes já diagnosticados e nos seus familiares.

Também nos casos de tipo familiar, caso o estudo genético do gene MEN1 seja negativo para mutações, deve-se proceder à pesquisa das mutações raras implicadas, enunciadas anteriormente. (Falcetti, 2010) (Pieterman, 2011)

Nos indivíduos sintomáticos e nos portadores da mutação, deve ser feito um acompanhamento rigoroso em ambiente de consulta externa com o objetivo de monitorizar novos ou reaparecimento de sintomas.

A idade de início e a periodicidade das atitudes preventivas ainda não estão validadas cientificamente, mas os centros de referência propõem o acompanhamento apresentado na tabela 1. (Brandi, 2001) (Pieterman, 2011)

TABELA 1 - PROTOCOLO DE SEGUIMENTO (PIETERMAN, 2011)

	Idade de início	Frequência	Descrição
Consulta	5 anos	6/6 meses	Anamnese e exame físico
Bioquímica	5 anos	6/6 meses	Cálcio ionizado, cloro, fosfato, PTH, glicose em jejum, insulina em jejum, péptido C em jejum, glucagon, gastrina em jejum, polipéptido pancreático, prolactina, IGF-1, serotonina plaquetária e cromogranina A
Imagiologia	15 anos	A cada 2 anos	RM do abdômen superior
		A cada 2-3 anos	RM da hipófise contrastada
		A cada 3-5 anos	TC do tórax

Outros autores defendem um protocolo menos intempestivo e, conseqüentemente, com um menor consumo de recursos, fazendo uma primeira avaliação mais alargada como no anterior, mantendo o seguimento com ecoendoscopia e um painel bioquímico (cálcio sérico, gastrina, polipéptido pancreático, e prolactina) de 3 em 3 anos, sendo este intervalo passível de encurtamento e o protocolo ajustado em caso de aparecimento de alguma das manifestações, discutido adiante. (Waldmann, 2009)

À data ainda não existem ensaios clínicos que permitam aferir qual das duas opções se acaba por traduzir num melhor seguimento do doente com a melhor relação custo/benefício.

Hiperparatiroidismo Primário

O HPTP é a endocrinopatia mais comum deste síndrome, com uma prevalência que pode atingir os 94%, sendo frequentemente a primeira manifestação clínica da doença e a responsável pelo maior número de cirurgias em doentes com MEN1. (Pieterman, 2011) (Wilson, 2008)

Um hiperparatiroidismo caracteriza-se por níveis elevados de PTH que, por vários mecanismos, levam ao aumento do cálcio sérico, o que pode provocar nefrolitíase e nefrocalcinose, polidipsia, osteoporose, alterações gastrointestinais (náuseas, obstipação, úlceras pépticas) e alterações psíquicas (astenia, depressão, perda de memória, quadros psicóticos e perturbações da personalidade).

Comparando com o HPTP esporádico, a evolução clínica é semelhante, com um longo período de hipercalcemia assintomática e com baixa morbilidade associada, embora a sua evolução seja mais precoce (20-25 anos, contrapondo com a 5-6ª década do de índole esporádica), haja uma distribuição equitativa entre géneros, o seu atingimento seja multifocal (ao contrário do esporádico em que o mais comum é o adenoma na dependência de uma única paratiroide), tenha um envolvimento ósseo mais importante e os níveis de PTH sejam mais baixos. (Brandi, 2001) (Falcetti, 2008) (Thakker, 2009)

Parece existir um pior prognóstico quando, concomitantemente, existe um síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) na dependência de um gastrinoma, sendo que este último também é precipitado e/ou agravado pela hipercalcemia, que estimula a produção de gastrina. (Norton, 2008)

O diagnóstico é bioquímico, tendo por base o doseamento de PTH e do cálcio sérico, podendo ser confirmado por ecografia da tiroide e/ou cintigrafia com sestamibi. (National Comprehensive Cancer Network, 2012) (Falcetti, 2008)

O tratamento é cirúrgico, tendo como objetivos atingir a normocalcemia de uma forma permanente, evitar o hipotireoidismo pós cirúrgico e minimizar o número de reintervenções, sendo que as duas abordagens mais consensuais são a paratireoidectomia subtotal e a total com autotransplante.

Paratireoidectomia subtotal: É feita a exérese de 3 glândulas e parte (1/2 -3/4) da quarta glândula, referenciando o tecido remanescente com um fio não absorvível. A glândula parcialmente ressecada é a de aspeto mais saudável.

Paratiroidectomia total com autotransplante: Exérese das 4 glândulas e autotransplante de parte da de aparência mais saudável no músculo braquiorradial do braço não dominante.

Considera-se que, pela probabilidade de existirem glândulas supranumerárias e pela possibilidade de ocorrerem tumores neuro endócrinos, deve ser feita a timectomia da porção supramanubrial, fazendo doseamentos intra-operatórios de PTH para assegurar a remoção do tecido paratiroideu pretendido. (Bergenfelz, 2009)

Qualquer outra técnica menos radical que a paratiroidectomia subtotal está associada a um elevado risco de persistência (até 43%) e um risco muito elevado de recorrência (até 92%). Comparando as duas técnicas acima descritas, a paratiroidectomia subtotal apresenta um risco menor de hipoparatiroidismo no pós-operatório em relação à total, para taxas de recorrência semelhantes. Esta vantagem, mesmo considerando a teórica ausência de doença pós paratiroidectomia total, leva a que a paratiroidectomia subtotal seja o procedimento de eleição. (Schreinemakers, 2011)

O timing para propor o doente para cirurgia está dependente da severidade dos sintomas associados à doença, bem como os níveis séricos de cálcio e de PTH, de outras manifestações de MEN1 e da idade do doente. Ainda não há consenso nem evidência científica quanto ao melhor timing para o fazer, sendo que por um lado, a paratiroidectomia precoce pode minimizar as comorbilidades associadas ao HPT, mas que, por outro, uma contemporização da cirurgia pode facilitar a técnica por uma mais fácil identificação das paratíroides perquirurgicamente. Também ainda não existe indicação formal para a paratiroidectomia na infância. (Schreinemakers, 2011) (Brandi, 2001)

Independentemente da técnica utilizada, até 50% dos doentes são re-intervencionados em 8-12 anos. (Falcetti, 2008)

Existem opções não cirúrgicas para o tratamento do HPT como os agonistas dos recetores do cálcio paratiroideus e a ablação por etanol, cuja eficácia ainda é reduzida, cujas indicações principais são a recorrência da doença ou alguma contra-indicação absoluta para a cirurgia. (Falcetti, 2008) (Veldman, 2008)

Tumores neuroendócrinos bem diferenciados do trato gastroenteropancreático

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados do trato gastroenteropancreático (TGEP) são a segunda manifestação mais comum de MEN1, cuja prevalência oscila entre os 30 e os 75%. Os mais frequentes são os não funcionantes, seguidos pelos gastrinomas, insulinomas e, mais raramente, VIPomas, somatostinomas e glucagonomas. (Marx, 2001) (Pieterman, 2011)

Apesar de poderem ser detetados laboratorialmente pela terceira década de vida, habitualmente só são diagnosticados clinicamente por volta da quinta década e, comparativamente a doentes com estes tumores mas não MEN1, normalmente são múltiplos e com aparecimento mais precoce. O diagnóstico, por vezes, é também atrasado pela sobreposição de clínica abdominal que outras endocrinopatias presentes neste síndrome condicionam, nomeadamente o HPTP. (Marx, 2001)

À exceção do insulinoma, os restantes tumores têm uma evolução mais indolente que nos casos esporádicos. (Pieterman, 2011)

Estes tumores são classificados pelo seu perfil secretor, para além dos marcadores inespecíficos para os tumores neuroendócrinos, ácido 5-hidroxiindolacético, serotonina plasmática em jejum, serotonina no sangue completo, serotonina plaquetária, cromogranina A e enolase neuronal específica.

O gastrinoma é o tumor do TGEP funcionante mais comum, com uma prevalência de 40%. Na sua maioria são malignos e cerca de 50% estão já metastizados na altura do diagnóstico e localizam-se preferencialmente no duodeno ou cabeça do pâncreas. São critérios de pior prognóstico a localização primária do pâncreas pelo seu maior tamanho e elevado potencial de metastização hepática, a metastização hepática, um síndrome de Cushing ectópico e níveis elevados de gastrina. (Brandi, 2001) (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

A sintomatologia que este tumor condiciona compreende dor abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, queimor retroesternal, perda de peso e hemorragias do trato gastrointestinal, para além da associada ao ZES pelos elevados níveis de gastrina: úlceras pépticas, esteatorreia e síndrome malabsortivo.

O diagnóstico e estadiamento são feitos pelos níveis de gastrina (feitos em jejum e sem terapêutica com inibidor da bomba de prótons) ou com o teste da secretina, e com imagem de TC ou RMN. Este estudo pode ser complementado pelo doseamento de cromogranina A e imagiologicamente com ecoendoscopia e octreoscan. (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

O insulinoma tem como sintomatologia a tríade de Whipple, que compreende sintomas neuroglicopénicos e hipoglicemias severas, corrigidas pela administração de glucose, ocorrendo sobretudo em jejum, no período pré-prandial e com o exercício físico. A confirmação bioquímica faz-se idealmente com o teste provocatório de jejum em 48-72h, podendo também ser feito pelo doseamento da insulina e do péptido C em jejum. Imagiologicamente devem ser avaliados por TC, RMN ou octreoscan. (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

O VIPoma apresenta-se com diarreia aquosa, hipocalémia e acloridia. O diagnóstico é feito pelo doseamento de VIP, do ionograma e com imagem por TC ou RMN.

O glucagonoma apresenta-se com *diabetes mellitus*, perda de peso e eritema necrolítico migratório, confirmando-se com o doseamento de glucagon e de glucose no plasma e, imagiologicamente, com TC e RMN.

O somatostinoma manifesta-se por um síndrome inibitório, dado o papel da somatostatina na inibição de eixos hormonais gastrointestinais. A clínica habitual é de diarreia ou esteatorreia, e a associada a colelitíase e *diabetes mellitus*. A avaliação compreende o doseamento de somatostatina e imagiologicamente com TC ou RMN. (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

De referir que os tumores neuroendócrinos, como têm um índice proliferativo normalmente inferior a 15%, não são detetados pela tomografia de emissão de positrões (PET) com FDG-glucose, sendo que o exame de imagem mais específico e sensível para os tumores neuroendócrinos em geral é o octreoscan. Estão atualmente em estudo novos marcadores de PET para estes tumores, como o F-DOPA, Ga-DOTA-NOC e o 5-HTP, mas que ainda não estão validados para os estudar. (Ambrosini, 2008) (Binderup, 2011) (Pieterman, 2011)

O estudo imagiológico específico ganha particular importância para encontrar primários ocultos e para a pesquisa de metástases. A ecoendoscopia é também o método de avaliação mais sensível para avaliar os tumores pequenos ou múltiplos do pâncreas. (Pieterman, 2011)

O tratamento destes tumores é cirúrgico, sendo que o seu objetivo é curar ou, pelo menos, minorar significativamente os síndromes hormonais causados e evitar a metastização. Dada a sua localização mais frequente, o pâncreas, a escolha do melhor timing cirúrgico está condicionando pela extensão ideal da ressecção vs maior quantidade de tecido pancreático restante *in situ*. A questão seguinte é que, deixando tecido pancreático, irá com elevada probabilidade haver recorrência e as comorbilidades da reoperação são importantes.

O insulinoma tem, sempre que haja condições, indicação para cirurgia, nomeadamente a enucleação da lesão e pancreatectomia corpo-caudal.

Nos gastrinomas, estes têm indicação cirúrgica a partir dos 20-30mm de maior diâmetro, sendo que as técnicas recomendadas são a enucleação da lesão e duodenectomia ou a duodenopancreatectomia cefálica já que estes têm uma localização preferencial na cabeça do pâncreas e porque existem, invariavelmente, outros gastrinomas duodenais, mesmo que não diagnosticados previamente.

Os tumores não funcionantes devem ser excisados antes de atingirem os 20mm, já que, sendo maiores, parecem estar associados a um pior prognóstico. (Brandi, 2001) (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

Adenomas da hipófise anterior

Os adenomas da hipófise anterior têm uma prevalência entre 20 e 65% das séries reportadas, dos quais 65-85% são macro-adenomas, mais comumente prolactinomas, podendo ocorrer, por ordem decrescente de prevalência, tumores não secretores, somatotropinomas ou corticotropinomas. Raramente assumem um comportamento pluri-secretor ou têm uma apresentação múltipla e invasiva. (Pieterman, 2011)

A idade de diagnóstico é por volta da quinta década de vida, sobreponível aos casos esporádicos desta patologia e a sua sintomatologia está dependente do seu perfil secretor e do efeito de massa que possam exercer. (Pieterman, 2011)

O prolactinoma dá sintomas de hiperprolactinemia, causando hipogonadismo. Nas mulheres pré-menopáusicas manifesta-se por galactorreia, amenorreia, infertilidade e uma diminuição da libido. Nos homens expressa-se por impotência, infertilidade e falta de libido.

O somatotropinoma hipersecreta somatotropina, manifestando-se por acromegalia, nos adultos com crescimento dos tecidos moles e nas crianças com uma velocidade de crescimento aumentada.

O corticotropinoma, sendo secretor de ACTH, dá origem a um síndrome de Cushing ectópico, com um vasto painel de sinais e sintomas, a saber, obesidade central, estrias abdominais violáceas, fácies de “lua cheia”, lipodistrofia nugal (“jiba de búfalo”), acne, hipertensão, resistência periférica à glicose, distúrbios psiquiátricos, irregularidades menstruais e impotência.

Os sintomas de efeito de massa correspondem a alterações dos campos visuais, cefaleias e hipopituitarismo.

Para rastrear estes tumores, está recomendado o doseamento anual de prolactina e de fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) e outras hormonas relevantes de acordo com o tumor e uma RMN de 3 em 3 anos. (Brandi, 2001).

O tratamento é feito de acordo com o tumor e não difere significativamente dos não relacionados com MEN1.

O prolactinoma, em primeira instância, deve ser tratado com agonistas dopaminérgicos. A cirurgia só está indicada para os tumores não responsivos a esta terapêutica.

Por sua vez, nos somatotropinomas, o tratamento de eleição é a cirurgia trans-esfenoidal, sendo relevados para segundo plano os análogos da somatostatina, o pegvisomant e a radioterapia (RT).

Também nos corticotropinomas, a alternativa terapêutica de primeira instância também será a cirurgia.

Nos tumores não secretores, a terapêutica é cirúrgica e só é levada a cabo quando existe crescimento tumoral com probabilidade de exercer efeito de massa. (Brandi, 2001) (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

O sucesso da terapêutica é bastante inferior aos tumores de status MEN1 negativo, (42% vs 90%). (Verges, 2002)

Tumores carcinoides

Os tumores carcinoides ocorrem no MEN 1 em localização tímica, brônquica e no TGEF, ainda que raramente. (Brandi, 2001) (Falcetti, 2008)

Os referentes ao TGEF são, sobretudo, carcinoides de células enterocromafins (ECLomas) gástricos tipo II. Estes são sobretudo incidentalomas aquando de endoscopias digestivas altas para vigilância do ZES, apresentando-se como pequenas múltiplas lesões. O seu tratamento ainda é controverso dada a sua multiplicidade e da incerteza do sucesso terapêutico das gastrectomias total e subtotal a médio/longo prazo.

A vigilância deve ser feita com endoscopias anuais com biópsia e com doseamento de gastrina e cromogranina A.

O tratamento é orientado segundo o tamanho e número das lesões. Caso sejam inferiores a 10mm, continua-se o programa de vigilância. Para tumores maiores e em número não superior a 6 e que não comprometam a camada muscular, estão indicados para ressectoscopia. Nos outros casos, considera-se que se deve levar a cabo uma ressecção gástrica em cunha da área afetada. Para casos de evidência de malignidade ou de recorrência pós ressecção, está indicada a gastrectomia (parcial ou total) com esvaziamento ganglionar. (Brandi, 2001) (Pieterman, 2011)

Os carcinoides brônquicos são normalmente benignos com baixa capacidade de metastização. A mortalidade e o risco de morte nesta patologia reportados são muito baixos, considerando-se portanto que é um tumor de bom prognóstico.

O diagnóstico é feito preferencialmente por TC, sendo que o tratamento é cirúrgico e está reservado para aqueles que têm efeito de massa. (Pieterman, 2011)

Os carcinoides tímicos ocorrem sobretudo em homens e fumadores na sua quinta década de vida, estando raramente associados a síndromes funcionais.

Normalmente são malignos e são uma importante causa de morte nestes doentes, sobretudo por serem assintomáticos até tarde na progressão da doença e que não há marcadores tumorais clinicamente úteis para estes tumores. (Pieterman, 2011)

O diagnóstico faz-se por imagem por TC, RMN ou octreoscan, o tratamento é cirúrgico e, pela sua evolução silenciosa, é recomendada a tiectomia cervical aquando da paratiroidectomia. (Falcetti, 2008)

Tumores adrenais

As lesões adrenais no contexto de MEN1 são relativamente frequentes, estando reportadas em 27 a 73% dos doentes. (Pieterman, 2011)

Destas, as mais frequentes são adrenocorticais mas, mais raramente, em menos de 1% de doentes MEN1, são feocromocitomas. (Falcetti, 2008)

Os tumores adrenocorticais são, habitualmente bilaterais, hiperplásicos e não funcionais, de desenvolvimento lento. Estes tumores estão associados aos corticotropinomas devido à hiperestimulação da glândula adrenal, levando a síndrome de Cushing. O hiperaldosteronismo é muito raro. (Falcetti, 2008) (Pieterman, 2011)

Os feocromocitomas neste contexto habitualmente são unilaterais.

Na maioria das vezes, o seu diagnóstico é feito por exames de imagem para a avaliação pancreática (TC ou RNM).

Em doentes assintomáticos, recomenda-se que a primeira avaliação seja com o teste de supressão hipofisária com 1mg de dexametasona e com o doseamento do cortisol livre, catecolaminas fracionadas e de metanefrinas na urina de 24h. Em caso de suspeição clínica, pode-se complementar o estudo com outros doseamentos dirigidos ao tipo de tumor.

A atitude a tomar após o diagnóstico é a vigilância clinico-imagiológica, havendo indicação cirúrgica a partir do momento em que o tumor tenha um diâmetro maior que 40-60mm, sinais de malignidade ou um síndrome funcional correspondente, tal como nos casos esporádicos destes tumores. Recentemente, há estudos que parecem apontar para uma maior ocorrência de carcinomas adrenais em MEN1, pelo que se aconselha a ressecção com diâmetros superiores a 30 mm. (Brandi, 2001) (Waldmann, 2007) (Falcetti, 2008) (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

Antes da cirurgia do feocromocitoma, deve-se fazer tratamento médico para evitar picos hipertensivos hipoteticamente letais durante a cirurgia. (Brandi, 2001)

Outros tumores não endócrinos

Os doentes MEN1 têm, também, risco acrescido, de desenvolver alguns tumores dos tecidos moles, sobretudo benignos, a saber, lipomas e angiofibromas, mas também, sendo menos frequentes, colagenomas e leiomiomas.

Os lipomas, com uma incidência de 20-30% nestes doentes, não frequentemente múltiplos, podendo estar na dependência do tecido adiposo visceral. O seu tamanho é variável e, por razões estéticas ou funcionais, podem ser removidos cirurgicamente com baixo risco de recorrência. (Falcetti, 2008)

Os angiofibromas são tumores com origem no tecido conjuntivo e nos vasos, que se apresentam como lesões papulares. Ocorrem em 40-90% dos doentes com MEN1, em localização facial e múltiplos, com 50% dos indivíduos a apresentar 5 ou mais lesões. (Brandi, 2001) Estes tumores podem ser motivo para se detetar um status MEN1 positivo em doente assintomático. (Brandi, 2001)

Discussão do caso e considerações finais

Estamos perante um caso familiar com as expressões mais frequentes desta doença, HPTT, prolactinoma e tumores neuroendócrinos do TGE, entre os quais um menos frequente, o glucagonoma.

Note-se a importância da sinalização do caso pivot e início do rastreio dos familiares diretos, bem como o estudo do gene implicado.

Para que tal aconteça, é necessária a sensibilização e o conhecimento para a patologia em si, bem como de, após o diagnóstico, referenciar a centro de referência para orientação terapêutica.

Neste caso, seria recomendado fazer o teste genético aos irmãos assintomáticos, para iniciarem um programa de vigilância o mais rapidamente possível, já que o diagnóstico e consequente tratamento precoce das manifestações acarreta um melhor prognóstico.

O tratamento da patologia, dada a sua etiologia genética, nunca é definitivo, assumindo-se como certa a recorrência e/ou aparecimento de novos tumores endócrinos, necessitando também estes de novo tratamento, eventualmente cirúrgico. Este facto, associado à morbilidade da doença em si e do próprio tratamento é a justificação da baixa qualidade de vida que os doentes com esta condição têm, assumindo, mais uma vez, o diagnóstico e tratamento precoces como a única forma de minorar este problema.

Reforça-se, mais uma vez, que a PET com 18F-FDG é pouco sensível para tumores neuroendócrinos, sendo que o exame de eleição é o octreoscan.

Sendo uma patologia rara, consideramos importante que os casos identificados sejam reportados, para que se possa estudar a patologia de forma a encontrar mais e melhores recursos para controlar a doença, já que ela acarreta uma morbilidade muito importante, sobretudo para os doentes mas também ao sistema de saúde em si.

Referências Bibliográficas

- Agarwal, SK et al. 2009.** Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009, Vol. 94 (5), pp. 1826-1834.
- Ambrosini, V et al. 2008.** Comparison between Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008, Vol. 35 (8), pp. 1431-1438.
- Bergenfelz, AO et al. 2009.** POSitional statement of the European society of endocrine surgeons on modern techniques in pHPT surgery. *Lagenbecks Archives of Surgery*. 2009, Vol. 394 (5), pp. 761-764.
- Binderup, T et al. 2011.** Functional imaging of neuroendocrine tumors, a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011, Vol. 51 (5), pp. 704-712.
- Brandi, ML et al. 2001.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Dezembro de 2001, Vol. 86 (12), pp. 5658-5671.
- Falcetti, A et al. 2008.** A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism responsive to cinacalcet. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008, Vol. 4 (6), pp. 351-357.
- Falcetti, A et al. 2008.** Multiple endocrine neoplasms. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008, Vols. 22, No. 1, pp. 149-163.
- Falcetti, A. 2010.** Genetic screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1): when and how. *F1000 Medicine Reports*. 2010, Vol. 2:14.
- Larsson, C et al. 1988.** Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and its loss in insulinoma. *Nature*. 1988, Vol. 332 (6159), pp. 85-87.
- Lemmens, I et al. 1997.** Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European consortium on MEN1. *Human Molecular Genetics*. 1997, Vol. 6 (7), pp. 1177-1183.
- Lemos, MC et al. 2008.** Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutations*. 2008, Vol. 29 (1), pp. 22-32.
- Marx, SJ e Simonds, WF. 2005.** Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocrine reviews*. 2005, Vol. 26, pp. 615-661.
- Marx, SJ. 2001.** Multiple endocrine neoplasia type 1. [autor do livro] CR et al Scliver. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York : McGraw-Hill, 2001.

National Comprehensive Cancer Network. 2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Neuroendocrine Tumours. 1.2012, 2012.

Norton, JA et al. 2008. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Annals of Surgery*. 2008, Vol. 247 (3), pp. 501-510.

Pieterman, CRC et al. 2011. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Familial Cancer*. 2011, Vol. 10, pp. 157-171.

Schreinemakers, JMJ et al. 2011. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World Journal of Surgery*. 2011, Vol. 35, pp. 1993-2005.

Thakker, R. 2009. Multiple endocrine neoplasia. *Medicine*. 2009, Vol. 37 (9), pp. 450-453.

Veldman, MW et al. 2008. Percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *American Journal of Roentgenology*. 2008, Vol. (191 (6), pp. 1740-1744.

Verges, B et al. 2002. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from France-Belgium MEN1 multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002, Vol. 87 (2), pp. 457-565.

Vierimaa, O et al. 2006. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutation on AIP gene. *Science*. 2006, Vol. 312 (5777), pp. 1228-1230.

Waldmann, J et al. 2007. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective study. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2007, Vol. 392 (4), pp. 437-443.

Waldmann, J et al. 2009. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia (MEN1): a critical analysis of its value. *World Journal of Surgery*. 2009, Vol. 33 (6), pp. 1208-1218.

Wilson, SD et al. 2008. The influence of surgery on MEN-1 syndrome: observations over 150 years. *Surgery*. 2008, Vol. 144 (4), pp. 695-701.

